



Atty. Dkt. No. 016912-0207

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Yasuo MORIMOTO et al.
Title: SIDE EFFECT-RELIEVING AGENTS AND/OR
HYPOGLYCEMIC EFFECT ENHANCERS FOR THIAZOLIDINE
COMPOUNDS
Appl. No.: 10/772,587
Filing Date: 02/06/2004
Examiner: Unassigned
Art Unit: 1654

CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing dates of the following prior foreign applications filed in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith are certified copies of said original foreign applications:

- JAPAN Patent Application No. 2001-238898 filed 08/07/2001.
- JAPAN Patent Application No. 2002-041826 filed 02/19/2002.

Respectfully submitted,

Date July 1, 2004

FOLEY & LARDNER LLP
Customer Number: 22428
Telephone: (202) 672-5414
Facsimile: (202) 672-5399

By

Richard L. Schwaab
Attorney for Applicant
Registration No. 25,479

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

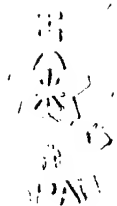
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 2 月 1 9 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 0 4 1 8 2 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 0 4 1 8 2 6]

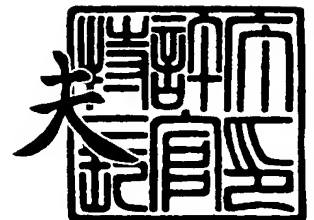
出 願 人 カネボウ株式会社
Applicant(s):



2 0 0 4 年 2 月 1 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 0 2 9 5

【書類名】 特許願
【整理番号】 P2002-0038
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 35/78

A61K 31/00

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市鐘紡町 3 - 1 カネボウ株式会社漢方ヘル
スケア研究所内

【氏名】 森元 康夫

【発明者】

【住所又は居所】 富山県高岡市鐘紡町 3 - 1 カネボウ株式会社漢方ヘル
スケア研究所内

【氏名】 前河 智子

【特許出願人】

【識別番号】 000000952

【氏名又は名称】 カネボウ株式会社

【代表者】 帆足 隆

【電話番号】 03-5446-3575

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2001-238898

【出願日】 平成13年 8月 7日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010205

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物を有効成分とするチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤。

【請求項 2】 麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物を含有する生薬製剤を有効成分とするチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤。

【請求項 3】 生薬製剤が、防風通聖散、五虎湯、麻杏甘石湯および越婢加朮湯から選ばれるいずれかである請求項 2 に記載のチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤。

【請求項 4】 チアゾリジン誘導体が、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびそれらの薬学的に許容される塩から選ばれるいずれかである請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤。

【請求項 5】 チアゾリジン誘導体の副作用軽減および／または血糖低下作用増強のための、麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤に関する。より詳細には、麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物を有効成分とするチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

現在、我が国には約 7 0 0 万人の糖尿病患者が存在し、その予備軍を合わせ

と約 1 4 0 0 万人に達すると言われている。その大部分は遺伝的素因のほか過食や運動不足等の生活習慣に起因するインスリン抵抗性を基盤として発症し、進展する 2 型糖尿病患者である。

【 0 0 0 3 】

2 型糖尿病患者の特徴であるインスリン抵抗性は、肥満、特に内臓脂肪蓄積に伴うものであることが多く、同時に高脂血症や高血圧等を合併する場合が多い。

【 0 0 0 4 】

そのため、種々の経口投与用の薬剤が開発されている。例えば、膵臓ベータ細胞に作用してインスリン分泌を促進するスルフォニル尿素系薬剤、肝臓での糖新生を抑制するビグアナイド系薬剤、腸管の消化酵素である二糖分解酵素を阻害して腸管からのブドウ糖の吸収を抑制する薬剤、あるいはインスリン抵抗性を直接改善することにより血糖を低下させるチアゾリジン誘導体等が知られている。そして、上記薬剤は臨床の場で広く使用されている。

【 0 0 0 5 】

核内受容体である P P A R （ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体） γ のリガンドであるチアゾリジン誘導体は近年開発された新しい糖尿病治療剤として注目されており、インスリン抵抗性を改善することで血糖を低下し、臨床的に一定の効果が認められている（日本臨床、5 7 巻、3 号、6 8 8 頁－6 9 4 頁、1 9 9 9 年）。

【 0 0 0 6 】

しかし、チアゾリジン誘導体は非常に効果的であるものの、有効例において、しばしば長期服用により体重や体脂肪の増加例が認められ、それに伴い、チアゾリジン誘導体の血糖低下作用が減弱する問題点がある（糖尿病、4 4 巻、4 号、3 2 3 頁－3 2 7 頁、2 0 0 1 年）。

【 0 0 0 7 】

そのため、チアゾリジン誘導体により誘発される体重増加を抑制する薬剤も知られている。例えば、W O 9 3 / 3 7 2 4 には、肥満糖尿病動物の K K A y マウスにおいて、3 - グアニジノプロピオン酸（3 - G P A）がピオグリタゾンによる体重増加を用量依存的に抑制することが開示されている。また、二糖分解酵素

阻害薬のボグリボースも肥満糖尿病動物の *Wistar fatty* ラットにおいて、ピオグリタゾンによる体重増加を抑制することが知られている（薬理と治療、25巻、2号、355頁－361頁、1997年）。

【0008】

しかしながら、上記薬物とピオグリタゾンとの併用投与期間はいずれも2週間に過ぎず、より長期間投与した場合でも上記薬物がピオグリタゾンによる体重増加を抑制し、血糖低下作用の減弱を防止するかは明らかではない。

【0009】

一方、生薬成分を有効成分とするチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤は何ら知られていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、生薬成分の中から長期間に亘って、チアゾリジン誘導体の副作用である体重増加を軽減させることができ、かつチアゾリジン誘導体の血糖低下作用を増強させる薬剤を見出すことを目的として種々検討を行った。

【0011】

【課題を解決するための手段】

種々検討を行った結果、麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物が、長期間に亘って、チアゾリジン誘導体の副作用である体重増加を軽減させることができ、かつチアゾリジン誘導体の血糖低下作用を増強させることを見出し、本発明を完成させた。

以下、本発明について詳細に説明する。

【0012】

【発明の実施の形態】

本発明に用いられる麻黄としては、*Ephedra sinica* Stapf またはその他同属植物 (*Ephedraceae*) の地上茎であり、第十三改正日本薬局方解説書（廣川書店発行、1996年、以下、局方解説書と略記する）、D-1017～D-1021頁に記載のものが挙げられる。

【0013】

本発明に用いられる甘草としては、*Glycyrrhiza uralensis* Fisher, *Glycyrrhiza glabra* Linne またはその他同属植物 (Leguminosae) の根およびストロンで、ときには周皮を除いたもの (皮去りカンゾウ) であり、局方解説書、D-227~D-236 頁に記載のものが挙げられる。

【0014】

本発明に用いられる石膏としては、天然の含水硫酸カルシウムであり、局方解説書、D-563~D-565 頁に記載のものが挙げられる。

【0015】

チアゾリジン誘導体はピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。その中でも塩酸ピオグリタゾンおよびマレイン酸ロシグリタゾンがより好ましい。

【0016】

ピオグリタゾンおよびそれらの薬学的に許容される塩は特開昭 55-22636 号公報に記載の製造法によって得られる。

【0017】

トログリタゾンおよびそれらの薬学的に許容される塩は特開昭 60-51189 号公報に記載の製造法によって得られる。

【0018】

ロシグリタゾンおよびそれらの薬学的に許容される塩は特開平 1-131169 号公報に記載の製造法によって得られる。

【0019】

チアゾリジン誘導体はそれが配合された製剤 (以下、チアゾリジン誘導体配合製剤という) として用いることがより好ましい。

【0020】

本発明のチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および/または血糖低下作用増強剤 (以下、本発明薬剤という) は、上記麻黄、甘草および石膏の生薬の粉碎末の混合物として用いることもできる。または後述する抽出エキスの混合物として用いることもできる。さらに、生薬の粉碎末と抽出エキスの混合物としても用いる

ことができるし、上記麻黄、甘草および石膏の生薬の粉碎末の混合物を抽出して用いることもできる。

【0 0 2 1】

また本発明薬剤は、麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物を含有する生薬製剤として用いることができる。上記生薬製剤としては、防風通聖散、五虎湯、麻杏甘石湯または越婢加朮湯が挙げられる。

【0 0 2 2】

本発明薬剤は、上記の生薬製剤として用いることがより好ましい。

【0 0 2 3】

本発明に用いられる防風通聖散エキスは通常重量比で、当帰、芍薬、川きゅう、山梔子、連翹、薄荷、荊芥、防風、麻黄各 1. 2、白朮、桔梗、黄ごん、甘草、石膏各 2. 0、滑石 3. 0、生姜 0. 3～0. 4、大黄 1. 5 および芒硝 0. 7～1. 5（宣明論）からなる混合生薬から得られる濃縮エキスまたは乾燥エキス末として用いられる。なお、芒硝の代わりに無水芒硝または乾燥硫酸ナトリウムを用いてもよい。

【0 0 2 4】

上記防風通聖散エキスは以下のようにして製造することができる。すなわち、まず上記混合生薬に対して重量比で 5～25 倍、好ましくは 8～20 倍の水、水溶性有機溶剤あるいはこれらの混合溶剤を加え、これを通常 80～100℃で 30 分～2 時間加熱して防風通聖散エキスを煎出する。上記水溶性有機溶剤としてはエタノールが好ましい。

【0 0 2 5】

さらに、煎出液を濾過または遠心分離して煎出滓を除去し、次いで、通常の濃縮手段、例えば減圧濃縮により濃縮エキスとするか、または通常の乾燥手段、例えば減圧乾燥、噴霧乾燥または凍結乾燥により乾燥エキス末とする。

【0 0 2 6】

本発明に用いられる五虎湯エキスは通常重量比で、麻黄、杏仁各 4. 0、甘草 2. 0、石膏 10. 0 および桑白皮 3. 0（万病回春）からなる混合生薬から得

られる濃縮エキスまたは乾燥エキス末として用いられる。

【0 0 2 7】

上記五虎湯エキスは、前記防風通聖散エキスと同様にして製造することができる。

【0 0 2 8】

本発明に用いられる麻杏甘石湯エキスは通常重量比で、麻黄、杏仁各 4. 0、甘草 2. 0 および石膏 1 0. 0（傷寒論・金匱要略）からなる混合生薬から得られる濃縮エキスまたは乾燥エキス末として用いられる。

【0 0 2 9】

上記麻杏甘石湯エキスは、前記防風通聖散エキスと同様にして製造することができる。

【0 0 3 0】

本発明に用いられる越婢加朮湯エキスは通常重量比で、麻黄 6. 0、甘草 2. 0、石膏 8. 0、大棗 3. 0、白朮または蒼朮 4. 0、および生姜 0. 8～1. 0（金匱要略）からなる混合生薬から得られる濃縮エキスまたは乾燥エキス末として用いられる。

【0 0 3 1】

上記越婢加朮湯エキスは前記防風通聖散エキスと同様にして製造することができる。

【0 0 3 2】

本発明薬剤は、チアゾリジン誘導体 1 重量部に対して、麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物 0. 1～5 0 0 0 重量部、好ましくは 0. 5～4 0 0 0 重量部、さらに好ましくは 1～3 0 0 0 重量部である。

【0 0 3 3】

また本発明薬剤における麻黄、甘草および石膏の配合比は、通常、麻黄 1 重量部に対して、甘草 0. 1～3 重量部および石膏 0. 5～5 重量部、好ましくは甘草 0. 2～3 重量部および石膏 1～4 重量部、さらに好ましくは甘草 0. 2～2 重量部および石膏 1～3 重量部である。

【0034】

本発明薬剤は、上記のようにして得られる該混合生薬の濃縮エキスまたは乾燥エキス末を、そのまま用いることもできるが、必要に応じて、賦形剤、崩壊剤等の通常の医薬添加物、例えば、乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、トウモロコシでんぷん、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウムおよび／またはステアリン酸マグネシウム等を加えて常法により、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤または散剤等の固形製剤に製剤化して用いることもできる。

【0035】

また、本発明薬剤は、生薬またはその抽出エキスが特有の苦みを有することから、該苦みをマスキングした製剤が服用上好ましい。

【0036】

マスキングの方法としては、薬物を被覆剤で被覆する方法（フィルムコーティング法）あるいは薬物を基剤中に分散させてマトリックス状にする方法（マトリックス法）等の公知のマスキング方法が用いられる。

【0037】

すなわち、フィルムコーティング法は前記のようにして得られる錠剤、顆粒剤、細粒剤または散剤に、例えば胃溶性、腸溶性ポリマーまたは水溶性、水不溶性ポリマー等の被覆剤を用いて皮膜を施すことによって容易に行うことができる。

【0038】

上記被覆剤の具体例としては、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ポリビニルアセチルジエチルアミノアセテート、セルロースアセテートフタレート、メタアクリル酸コポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、メチルセルロース、エチルセルロース等が挙げられる。

【0039】

マトリックス法は生薬またはその抽出エキスを、水不溶性のポリマーおよび／または水膨潤性のポリマーよりなる基剤と練合し、造粒して、生薬またはその抽

出エキ스가、該ポリマーよりなる基剤中に分散されたマトリックス状とした後、常法により錠剤、顆粒剤、細粒剤あるいは散剤に調製することによって行うことができる。

【0 0 4 0】

上記水不溶性のポリマーの具体例としては、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が挙げられる。また、水膨潤性のポリマーの具体例としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシビニルポリマー等が挙げられる。

【0 0 4 1】

また、上記基剤中にヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性のポリマー、硬化油、ステアリン酸等の高級脂肪酸および／またはショ糖脂肪酸エステル等の医薬添加物を適宜、添加することができる。

【0 0 4 2】

本発明薬剤は、糖尿病患者に対してチアゾリジン誘導体の副作用を軽減させ、血糖低下作用を増強させる目的で前記チアゾリジン誘導体配合製剤と同時に、または、当該製剤の投与前もしくは投与後に経口投与によって患者に使用される。本発明薬剤の投与量は、通常、成人に対して1日当り、エキス末として0.5 g～10 g相当量を1度に、または2～3回に分けて経口投与する。なお、チアゾリジン誘導体、例えばピオグリタゾンの場合は、通常、1日1度に15～45 mgを経口投与する。また、ロシグリタゾンの場合は、通常、1日1度に、または2回に分けて4～8 mgを経口投与する。

【0 0 4 3】

なお、本発明薬剤とチアゾリジン誘導体を同時に投与する場合は、麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物とチアゾリジン誘導体とを共に含有する配合製剤を調製し、投与することもできる。

【0 0 4 4】

【発明の効果】

本発明薬剤は、チアゾリジン誘導体と併用することで、チアゾリジン誘導体に

よる体重増加を抑制し（試験例 1、試験例 3）、また、チアゾリジン誘導体による体重増加に伴う血糖低下作用の減弱を抑制した（試験例 2、試験例 4）。また、五虎湯、麻杏甘石湯および越婢加朮湯にも同様の効果が認められる。従って、本発明薬剤はチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤として有用である。さらに、本発明薬剤とチアゾリジン誘導体を併用することで、血糖値が長期に亘って良好にコントロールされるため、糖尿病合併症の発症および進展を抑制することも可能である。

【0 0 4 5】

以下に試験例を挙げて本発明を詳細に説明する。なお、本発明薬剤としては、麻黄、甘草および石膏からなる混合物からの抽出エキス、および当該エキスを含む生薬製剤である防風通聖散エキス末を用いた。また、チアゾリジン誘導体としては、塩酸ピオグリタゾンを用いた。

【0 0 4 6】

[試験例]

試験例 1（体重増加抑制作用）

（1） 検体

（a） 対照群

（b） ピオグリタゾン投与群（ピオグリタゾンとして 5 m g / k g / 日）

（c） 製造例 1 のエキス末投与群

（d） ピオグリタゾンおよび製造例 1 のエキス末投与群

（2） 試験方法

（2-1） 投与方法および測定方法

7 週齢の遺伝性肥満糖尿病動物の K K A y マウスを 1 群 8 匹として用いた。

（a） 群には粉末飼料（日本クレア株式会社製、C E - 2）のみを 5 週間与え、また（b） 群にはピオグリタゾンを、（c） 群には製造例 1 のエキス末を、（d） 群にはピオグリタゾンおよび製造例 1 のエキス末を、それぞれ 1 日当りの投与量が表 1 に示した数値になるように粉末飼料に配合して 5 週間与えた。なお、試験期間中は体重測定を行い、（b） 群および（d） 群では 1 日当りの投与量を一定とするために、体重の増減に伴い餌への配合率を変化させた。

【0047】

【表1】

投与群	投与量 (/日)
(a) 対照	—
(b) ピオグリタゾン	5 mg/kg
(c) 製造例1のエキス末	1.5 g/kg
(d) ピオグリタゾンおよび 製造例1のエキス末	ピオグリタゾン 5 mg/kg および 製造例1のエキス末 1.5 g/kg

【0048】

(2-2) 検定方法

結果の判定は、(a)群と(b)群、(c)群および(d)群のそれぞれの体重増加量を比較して行った(スチューデントのt検定(Student's t-test))。

【0049】

(3) 試験結果

結果を表2に示す。

表2から明らかなように、ピオグリタゾン単独投与群(b群)の体重増加量は、投与1週間後および5週間後いずれにおいても対照群(a群)と比べて有意に高値であった。それに対して、ピオグリタゾンおよび製造例1のエキス末併用群(d群)の体重増加量は、いずれの時点においても対照群(a群)と有意な差はなかった。

【0050】

【表 2】

投与群	体重増加量 (g)	
	投与 1 週間後	投与 5 週間後
(a) 対照	3.2±0.3	9.3±0.4
(b) ピオグリタゾン	5.2±0.2 **	11.8±0.6 **
(c) 製造例 1 のエキス末	2.4±0.2 *	9.0±0.3 NS
(d) ピオグリタゾンおよび 製造例 1 のエキス末	3.9±0.3 NS	10.6±0.4 NS

対照群との有意差： * P<0.05、** P<0.01、NS 有意差なし

【0051】

試験例 2 (血糖低下作用)

(1) 検体

試験例 1 と同様。

(2) 試験方法

(2-1) 投与方法および測定方法

試験例 1 と同様に試験を行った。試験開始 1 週間後および 5 週間後に採血を行い、血清を分離後、血糖値を測定した。

【0052】

(2-2) 検定方法

試験例 1 と同様にそれぞれの血糖値を比較して結果を判定した。

【0053】

(3) 試験結果

結果を表 3 に示す。

表 3 から明らかなように、投与 1 週間後のピオグリタゾン単独投与群 (b 群) の血糖値は対照群 (a 群) と比べて有意に低値であった。また、ピオグリタゾンおよび製造例 1 のエキス末併用群 (d 群) では、ピオグリタゾン単独投与群 (b 群) よりもさらに強い血糖値の低下が認められた。

一方、投与 5 週間後ではピオグリタゾン単独投与群 (b 群) の血糖値は対照群 (a 群) と有意な差はなくなった。しかし、ピオグリタゾンおよび製造例 1 のエキス末併用群 (d 群) では、依然として対照群 (a 群) と比べて有意な血糖値の

低下が認められた。

【0 0 5 4】

【表 3】

投与群	血糖値 (mg/dl)		
	投与前値	投与 1 週間後	投与 5 週間後
(a) 対照	438±28	535±22	551±24
(b) ピオグリタゾン	436±26	404±28 **	527±18 NS
(c) 製造例 1 のエキス末	434±25	400±30 **	476±20 *
(d) ピオグリタゾンおよび 製造例 1 のエキス末	430±24	333±17 ***	416±33 **

対照群との有意差： * P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001、NS 有意差なし

【0 0 5 5】

試験例 3 (体重増加抑制作用)

(1) 検体

(a) 対照群

(b) ピオグリタゾン投与群 (ピオグリタゾンとして 5 mg / kg / 日)

(c) 製造例 2 のエキス末投与群

(d) ピオグリタゾンおよび製造例 2 のエキス末投与群

(2) 試験方法

(2-1) 投与方法および測定方法

7 週齢の遺伝性肥満糖尿病動物の K K A y マウスを 1 群 7 匹とし、(c) 群には製造例 2 のエキス末を、(d) 群にはピオグリタゾンおよび製造例 2 のエキス末を用い、それぞれ 1 日当りの投与量が表 4 に示した数値になるように粉末飼料に配合して 4 週間与えた以外は試験例 1 と同様に試験を行った。

【0 0 5 6】

【表 4】

投与群	投与量 (/ 日)
(a) 対照	—
(b) ピオグリタゾン	5 mg/kg
(c) 製造例 2 のエキス末	6.4 g/kg
(d) ピオグリタゾンおよび 製造例 2 のエキス末	ピオグリタゾン 5 mg/kg および 製造例 2 のエキス末 6.4 g/kg

【0057】

(2-2) 検定方法

試験例 1 と同様に結果を判定した。

【0058】

(3) 試験結果

結果を表 5 に示す。

表 5 から明らかなように、ピオグリタゾン単独投与群 (b 群) の体重増加量は、投与 1 週間後および 4 週間後いずれにおいても対照群 (a 群) と比べて有意に高値であった。それに対して、ピオグリタゾンおよび製造例 2 のエキス末併用群 (d 群) の体重増加量は、いずれの時点においても対照群 (a 群) と有意な差はなかった。

【0059】

【表 5】

投与群	体重増加量 (g)	
	投与 1 週間後	投与 4 週間後
(a) 対照	2.3±0.4	7.7±0.7
(b) ピオグリタゾン	5.3±0.4 ***	10.7±0.5 **
(c) 製造例 2 のエキス末	1.3±0.4 NS	6.6±0.3 NS
(d) ピオグリタゾンおよび 製造例 2 のエキス末	1.4±0.5 NS	7.6±0.6 NS

対照群との有意差: ** P<0.01、*** P<0.001、NS 有意差なし

【0060】

試験例 4 (血糖低下作用)

(1) 検体

試験例 3 と同様。

(2) 試験方法

(2-1) 投与方法および測定方法

試験例 3 と同様に試験を行った。試験開始 1 週間後および 4 週間後に採血を行い、血清を分離後、血糖値を測定した。

【0061】

(2-2) 検定方法

試験例 2 と同様に結果を判定した。

【0062】

(3) 試験結果

結果を表 6 に示す。

表 6 から明らかなように、投与 1 週間後のピオグリタゾン単独投与群 (b 群) の血糖値は対照群 (a 群) と比べて有意に低値であった。また、ピオグリタゾンおよび製造例 2 のエキス末併用群 (d 群) では、ピオグリタゾン単独投与群 (b 群) よりもさらに強い血糖値の低下が認められた。

一方、投与 4 週間後ではピオグリタゾン単独投与群 (b 群) の血糖値は対照群 (a 群) と有意な差はなくなった。しかし、ピオグリタゾンおよび製造例 2 のエキス末併用群 (d 群) では、依然として対照群 (a 群) と比べて有意な血糖値の低下が認められた。

【0063】

【表 6】

投与群	血糖値 (mg/dl)		
	投与前値	投与 1 週間後	投与 4 週間後
(a) 対照	421±20	459±18	608±28
(b) ピオグリタゾン	423±15	320±30 **	587±24 NS
(c) 製造例 2 のエキス末	420±23	291±22 ***	457±41 *
(d) ピオグリタゾンおよび 製造例 2 のエキス末	422±20	221±10 ***	389±18 ***

対照群との有意差： * P<0.05、** P<0.01、*** P<0.001、NS 有意差なし

【0064】

【実施例】

以下に、製造例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

【0065】**製造例 1**

麻黄 1. 0 k g、甘草 0. 5 k g および石膏 2. 5 k g よりなる混合生薬に精製水 4 0 リットルを加えて約 1 0 0 ℃で 1 時間加熱した。煎出液を濾過し、減圧濃縮後、噴霧乾燥して、製造例 1 のエキス末を得た。

【0066】**製造例 2**

防風通聖散エキス末の製造：当帰 0. 2 4 k g、芍薬 0. 2 4 k g、川きゅう 0. 2 4 k g、山梔子 0. 2 4 k g、連翹 0. 2 4 k g、薄荷 0. 2 4 k g、荊芥 0. 2 4 k g、防風 0. 2 4 k g、麻黄 0. 2 4 k g、白朮 0. 4 k g、桔梗 0. 4 k g、黄ごん 0. 4 k g、甘草 0. 4 k g、石膏 0. 4 k g、滑石 0. 6 k g、生姜 0. 0 8 k g、大黄 0. 3 k g および芒硝 0. 1 5 k g よりなる混合生薬に精製水 5 2. 9 リットルを加えて約 1 0 0 ℃で 1 時間加熱した。煎出液を濾過し、減圧濃縮後、噴霧乾燥して防風通聖散エキス末を得た。

【0067】**製造例 3**

五虎湯エキス末の製造：麻黄 0. 8 k g、杏仁 0. 8 k g、甘草 0. 4 k g、石膏 2. 0 k g および桑白皮 0. 6 k g よりなる混合生薬に精製水 4 6 リットルを加えて約 1 0 0 ℃で 1 時間加熱した。煎出液を濾過し、減圧濃縮後、噴霧乾燥して五虎湯エキス末を得た。

【0068】**製造例 4**

麻杏甘石湯エキス末の製造：麻黄 1. 2 k g、杏仁 1. 2 k g、甘草 0. 6 k g および石膏 3. 0 k g よりなる混合生薬に精製水 6 0 リットルを加えて約 1 0 0 ℃で 1 時間加熱した。煎出液を濾過し、減圧濃縮後、噴霧乾燥して麻杏甘石湯エキス末を得た。

【0069】

製造例 5

越婢加朮湯エキス末の製造：麻黄 1. 2 k g、甘草 0. 4 k g、石膏 1. 6 k g、大棗 0. 6 k g、白朮または蒼朮 0. 8 k g、および生姜 0. 2 k g よりなる混合生薬に精製水 4 8 リットルを加えて約 1 0 0 ℃で 1 時間加熱した。煎出液を濾過し、減圧濃縮後、噴霧乾燥して、越婢加朮湯エキス末を得た。

【 0 0 7 0 】

実施例 1

製造例 1 のエキス末 7 7 重量部、乳糖 5 重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 1 4 重量部およびヒドロキシプロピルセルロース 3 重量部を充分混合し、無水エタノール 3 0 重量部を加えて練合し、湿式押し出し造粒法により造粒し、乾燥して整粒篩別し、造粒物を得る。この造粒物にステアリン酸マグネシウム 1 重量部を加えて混合し実施例 1 の、チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤の顆粒剤を得る。

【 0 0 7 1 】

実施例 2

防風通聖散エキス末（製造例 2 のエキス末） 7 7 重量部、乳糖 5 重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 1 4 重量部およびヒドロキシプロピルセルロース 3 重量部を充分混合し、無水エタノール 3 0 重量部を加えて練合し、湿式押し出し造粒法により造粒し、乾燥して整粒篩別し、造粒物を得る。この造粒物にステアリン酸マグネシウム 1 重量部を加えて混合し実施例 2 の、チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤の顆粒剤を得る。

【 0 0 7 2 】

実施例 3

五虎湯エキス末（製造例 3 のエキス末） 7 7 重量部、乳糖 5 重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 1 4 重量部およびヒドロキシプロピルセルロース 3 重量部を充分混合し、無水エタノール 3 0 重量部を加えて練合し、湿式押し出し造粒法により造粒し、乾燥して整粒篩別し、造粒物を得る。この造粒物にステアリン酸マグネシウム 1 重量部を加えて混合し実施例 3 の、チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤の顆粒剤を得る。

【0073】

実施例 4

麻杏甘石湯エキス末（製造例 4 のエキス末） 77 重量部、乳糖 5 重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 14 重量部およびヒドロキシプロピルセルロース 3 重量部を充分混合し、無水エタノール 30 重量部を加えて練合し、湿式押し出し造粒法により造粒し、乾燥して整粒篩別し、造粒物を得る。この造粒物にステアリン酸マグネシウム 1 重量部を加えて混合し実施例 4 の、チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤の顆粒剤を得る。

【0074】

実施例 5

越婢加朮湯エキス末（製造例 5 のエキス末） 77 重量部、乳糖 5 重量部、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 14 重量部およびヒドロキシプロピルセルロース 3 重量部を充分混合し、無水エタノール 30 重量部を加えて練合し、湿式押し出し造粒法により造粒し、乾燥して整粒篩別し、造粒物を得る。この造粒物にステアリン酸マグネシウム 1 重量部を加えて混合し実施例 5 の、チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤の顆粒剤を得る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 チアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤を提供する。

【解決手段】 麻黄、甘草および石膏からなる生薬の粉碎末および／または抽出エキスの混合物を有効成分とするチアゾリジン誘導体の副作用軽減剤および／または血糖低下作用増強剤。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 0 4 1 8 2 6
受付番号	5 0 2 0 0 2 2 4 9 4 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 4 年 2 月 2 2 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年 2月19日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 2 - 0 4 1 8 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 0 9 5 2]

1. 変更年月日 2 0 0 1 年 1 月 4 日

[変更理由] 名称変更

住 所 東京都墨田区墨田五丁目 1 7 番 4 号

氏 名 カネボウ株式会社